

# nous rencontrer

à la galerie  
"Au dessous du volcan"

8, rue S<sup>te</sup> croix de la  
bretonnerie - 75004 Paris  
Tél : 01 42 74 15 43

## Permanence d'information sur les traitements

en partenariat avec le CRIPS

le 4<sup>èmes</sup> jeudi  
de chaque mois,  
de 18h à 21h30

Prochaines dates :  
25 septembre  
23 octobre

## THERAPEUTIQUE

GSK, et ayant fait l'objet d'une analyse intermédiaire, sont arrivées à la même conclusion : cette association est peu efficace, avec un taux d'échec virologique important à deux mois (de l'ordre de 50%).

Dans le cas de la triple association considérée, il est probable que des facteurs additionnels sont intervenus : une interaction négative entre les molécules ? une mauvaise adaptation de l'abacavir à un usage en une prise par jour ?

### Conclusions...

Ces nouvelles données vont donc dans le même sens et permettent de penser que l'association de trois médicaments de la même classe en traitement de première intention n'est pas la plus efficace. Le traitement à recommander ferait plutôt appel à l'utilisation de deux classes différentes (deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidique, associés à un inhibiteur non-nucléosidique ou une antiprotéase), quel que soit le niveau de charge virale de départ, mais encore plus bien sûr si elle est élevée, supérieure à

100 000 copies/ml.

La place du Trizivir® va donc devoir être redéfinie : cette association très pratique, en général bien tolérée, convient tout de même à de nombreux patients, qu'ils l'aient utilisée d'emblée ou en traitement de relais, après une autre association. Elle fait l'objet d'une recommandation positive dans le rapport Delfraissy, à condition que la charge virale de départ soit inférieure à 100 000 copies/ml. Les récentes recommandations américaines prévoient aussi cette alternative dans ce cas.

Différents pays (Etats-Unis, Grande-Bretagne, France) se retrouvent désormais avec des recommandations un peu différentes pour les traitements de première intention, non seulement en ce qui concerne les triples associations d'inhibiteurs nucléosidiques, mais également en ce qui concerne l'utilisation de la stavudine (Zérit®), et celle de la névirapine (Viramune®).

Tout le monde s'accorde à reconnaître la grande puissance des associations incluant Sustiva® ou Kaletra®, mais ce ne

sont pas non plus forcément les mieux tolérées par les patients dans la durée...

A chaque médecin de se faire son opinion, en fonction de son expérience, des personnes dont il a la charge, et en sachant qu'un médicament parfaitement toléré par l'un peut ne pas l'être du tout par l'autre.

Et gageons que les connaissances vont encore évoluer dans les prochaines années. Sachant que dans la « vraie vie », la moitié des personnes traitées gardent finalement une charge virale détectable, le critère de succès virologique à long terme, même s'il est hautement souhaitable à atteindre, ne doit pas faire oublier que le facteur essentiel pour le pronostic reste l'état immunitaire.

Il n'est pas impossible non plus que les recommandations futures fassent état d'un traitement puissant (quadrithérapie ?) pendant quelques mois, suivi d'un traitement plus convivial par la suite, pouvant être pris facilement pendant des périodes très prolongées. Le débat reste ouvert...

## ETUDE

► Une étude montre une efficacité comparable de l'atazanavir associé au ritonavir et de l'association lopinavir/ritonavir chez les patients prétraités

# Reyataz® et Kaletra® au coude à coude...?

La dernière conférence de l'IAS sur le sida a été l'occasion de faire le point sur les nouvelles molécules anti-VIH. Parmi celles-ci, il y a évidemment le T-20 (Fuzeon®) qui fait beaucoup parler de lui parce qu'il inaugure une nouvelle famille d'antirétroviraux, les inhibiteurs de fusion (ou inhibiteurs d'entrée) qui empêchent le VIH de pénétrer dans les cellules (voir article page 7) ; par ailleurs un certain nombre de nouvelles molécules, appartenant pour certaines à de nouvelles classes thérapeutiques, sont également dans le "pipeline".

par Eugène Rayess  
redaction@actions-traitements.org

**E**n règle générale, ces nouveaux antirétroviraux devraient

pouvoir trouver leur place parmi les médicaments de début de traitement, ainsi que servir de recours en cas d'échec des antirétroviraux actuellement disponibles.

Parmi ceux-ci, l'atazanavir

(Reyataz®), nouvelle antiprotéase des laboratoires Bristol-Myers Squibb, fait son petit bonhomme de chemin, et vient d'obtenir son enregistrement aux Etats-Unis ; elle devrait avoir son AMM<sup>(1)</sup>

## partenaires

Actions Traitements remercie, pour leur soutien à son action, les

### LABORATOIRES

Abbott France

Boehringer Ingelheim

Bristol-Myers Squibb

Chiron France

Gilead

Glaxo Smith Kline

Merck Sharp & Dhome

Produits Roche

### INSTITUTIONS

Direction générale de la Santé

Ensemble contre le Sida



d'ici la fin de cette année en France.

C'est idéalement un antirétroviral qui pourrait trouver sa meilleure place en début de traitement car il a moins d'effets indésirables sur le métabolisme des lipides que les molécules plus anciennes de cette famille thérapeutique. De plus, c'est le premier inhibiteur de la protéase en prise unique quotidienne (deux comprimés).

D'autres inhibiteurs de protéase (IP) en cours de développement, dont le tipranavir (Boehringer Ingelheim) et le TMC-114 (du laboratoire belge Tibotec-Virco, racheté par Johnson & Johnson) sont aussi en cours de développement, avec un potentiel d'activité intéressant sur des virus résistants.

### **Reyataz, pas seulement chez les « naïfs » ?**

L'atazanavir a déjà fait ses preuves d'efficacité chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral. Mais avec les échecs virologiques nombreux malgré l'efficacité des traitements actuels (environ la moitié des patients traités ont une charge virale détectable au bout d'un an), il était important de connaître son efficacité chez les patients ayant eu plusieurs lignes de médicaments et en situation d'échec.

C'était le but de l'étude BMS AI424-045 présentée à la conférence de Paris. Il s'agit de

## **L'étude BMS AI424-045 a montré que le schéma de prise unique quotidienne d'atazanavir, associé au ritonavir, a une efficacité antirétrovirale comparable à celle d'un schéma à base de Kaletra® (lopinavir + ritonavir).**

résultats à 24 semaines d'un protocole associant l'atazanavir à du ritonavir à faible dose ou du saquinavir, comparé à l'association lopinavir/ritonavir (Kaletra®) chez des patients avec un passé d'échecs virologiques répétés.

Cette étude a porté sur 358 patients chez lesquels au moins deux associations de traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) avaient échoué. L'étude visait à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un schéma comprenant l'association d'atazanavir (300 mg) et de ritonavir (100 mg) une fois par jour, à celles d'un schéma contenant Kaletra® (lopinavir 400mg + ritonavir 100mg) deux fois par jour, et à un troisième bras avec atazanavir (à la posologie standard de 400 mg) et saquinavir (1200 mg), une fois par jour. Les trois groupes recevaient également 300 mg de ténofovir (Viread®) et un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (NRTI).

Le deuxième objectif de l'étude consistait à évaluer l'effet de chaque traitement sur les paramètres lipidiques<sup>(2)</sup> (le point fort de Reyataz®...). Les autres

objectifs secondaires de l'étude ont inclus le pourcentage de patients présentant une charge virale inférieure à 400 copies/ml et à 50 copies/ml, la modification du nombre de lymphocytes CD4 sous traitement, et la tolérabilité de chaque association.

### **Une efficacité intéressante**

Les résultats concernant l'efficacité jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine ont montré que le schéma en prise unique quotidienne d'atazanavir, associé au ritonavir, a une efficacité antirétrovirale comparable à celle d'un schéma à base de Kaletra® (lopinavir + ritonavir).

Dans ces deux groupes, le ritonavir n'est utilisé qu'à petites doses, en « booster<sup>(3)</sup> » pour accroître les concentrations sanguines de l'antiprotéase principale, atazanavir ou lopinavir. Ceci permet d'obtenir une absorption nettement plus importante (la C<sub>min</sub>, concentration plasmatique la plus basse de l'atazanavir, en fin de période de 24 heures, est multipliée par 5 à 8, la quantité

(1) Autorisation de Mise sur le Marché.

(2) Les paramètres lipidiques correspondent aux taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang.

(3) Dose de ritonavir permettant une augmentation de la concentration plasmatique de l'anti-protéase donnée en association.

(4) AUC = Area Under the Curve, surface située sous la courbe de concentration du médicament, qui reflète la quantité absorbée de celui-ci.

(5) IP : Inhibiteur de la protéase.

## Débarassez-vous de vos médicaments désormais inutiles, et faites un geste pour les pays du Sud !

Faites-nous parvenir les médicaments que vous n'utilisez plus et qui présentent un intérêt dans l'infection à VIH : antibiotiques, antifongiques et antiviraux classiques pour soigner les infections opportunistes ou prévenir leurs rechutes et, bien sûr, antirétroviraux.

Qu'il s'agisse de nous-mêmes ou de personnes de notre connaissance, nous avons souvent des médicaments rangés dans une armoire et que nous n'utilisons plus.

Ces médicaments qui dorment seront d'une grande utilité dans les pays où leur accès est excessivement restreint et où nous avons des contacts. Vous pouvez nous donner ces médicaments, qui seront très utiles à Donald de Gagné.

Celui-ci a développé des contacts directs avec des personnes atteintes impliquées dans des structures de prise en charge en Afrique et en Asie, et participe à des projets : il leur expédie des médicaments ou les leur apporte lors des missions qu'il est amené à effectuer. Vos dons de médicaments ont déjà permis à Donald d'apporter directement aux personnes touchées, actives dans les centres de traitement et de prise en charge, une aide dont elles ont immédiatement bénéficié.

Ces quelques boîtes peuvent paraître dérisoires face à l'énormité des besoins des pays du Sud. Mais il faut bien savoir, d'une part, que le réseau développé rassemble des destinataires eux-mêmes atteints et impliqués dans la prise en charge dans leurs pays respectifs, d'autre part, que la qualité et le sérieux de ces contacts nous assurent que ces médicaments vont directement aux personnes qui en ont le plus besoin.

Notre action rejoint une dynamique développée par d'autres structures en France et dans le monde.

totale absorbée représentée par l'AUC<sup>(4)</sup> est elle multipliée par 3). D'où la réduction de la dose quotidienne d'atazanavir nécessaire, 300 au lieu de 400 mg, sous peine d'accroître le risque de toxicité de la molécule. Le schéma associant l'atazanavir et le saquinavir, deux IP<sup>(5)</sup>, ne s'est pas avéré d'une efficacité similaire à celle des deux autres groupes après 24 semaines. Ainsi, comme l'a précisé Bonaventura Clotet (Barcelone), «les premières données issues de l'étude, qui montrent que l'atazanavir, associé au ritonavir, a des effets comparables à ceux de Kaletra®, sont très encourageantes».

### Des résultats "encourageants"

Les deux schémas avec ajout de ritonavir ont permis d'obtenir des réductions similaires de charge virale par rapport aux valeurs initiales : 1,86 log copies/ml dans le cas du groupe traité par atazanavir/ritonavir (120 patients) et 1,89 log copies/ml dans le cas du groupe sous Kaletra® (123 patients). Cependant, la diminution a été moindre dans le groupe recevant l'association d'atazanavir et de saquinavir avec une baisse de 1,52 log copies/ml (115 patients). Le pourcentage des patients présentant une charge virale inférieure à 400 copies/ml et à 50 copies/ml a été similaire dans le groupe sous atazanavir/ritonavir (64 % et 39 %) et celui sous Kaletra® (62 % et 42 %), mais inférieur dans celui sous atazanavir/saquinavir (44 % et 23 %). L'augmentation moyenne, par rapport aux valeurs initiales, du nombre de lymphocytes CD4 à la 24<sup>ème</sup> semaine a été similaire dans le groupe sous atazanavir/ritonavir (83 lymphocytes/mm<sup>3</sup>) et dans celui sous Kaletra® (90 lymphocytes/mm<sup>3</sup>) et inférieur dans celui sous atazanavir/saquinavir (59 lymphocytes/mm<sup>3</sup>).

Les deux schémas renfermant de l'atazanavir ont entraîné des

modifications des taux de lipides plus favorables que celui à base de Kaletra®, comme en témoignent les pourcentages moyens de changement par rapport aux valeurs initiales des taux de cholestérol total, de LDL cholestérol et de triglycérides à jeun, à la 24<sup>ème</sup> semaine. Par contraste, les taux de lipides notés dans le groupe sous Kaletra® sont demeurés stables par rapport au traitement antérieur, ou ont augmenté notamment dans le cas des triglycérides.

## Kaletra® reste actuellement l'antiprotéase de référence par sa puissance antivirale chez les patients en échec avec d'autres associations médicamenteuses, mais la concurrence pointe à l'horizon...

### Des effets indésirables de fréquence similaire

On a noté un pourcentage comparable de réactions indésirables, dans tous les groupes de traitement. Ces taux ont concordé avec les dossiers d'innocuité connus des médicaments à l'étude. L'effet indésirable le plus fréquent dans le groupe atazanavir / ritonavir a été la jaunisse. Cette réaction est survenue chez six pour cent des patients, mais ne s'accompagnait pas d'un risque accru de lésions hépatiques ni d'interruptions du traitement. D'autres effets secondaires couramment observés dans les groupes atazanavir / ritonavir et atazanavir / saquinavir ont été les nausées (2 %, 7 %), la diarrhée (3 %, 5 %), et les vomissements (0 %, 4 %). Le principal effet secondaire de Kaletra® a été la diarrhée (11 %).

Ainsi, l'atazanavir, dans cette première étude où il est associé au ritonavir, paraît démontrer des profils d'efficacité et de tolérance intéressants chez des patients ayant une histoire d'échec thérapeutique. L'adjonction de ritonavir permet une augmentation importante de



l'absorption de l'atazanavir (d'où une plus grande efficacité sur des souches résistantes de virus, pour lesquelles les concentrations de médicament obtenues avec la posologie standard sans booster étaient vraisemblablement trop basses). Kaletra® reste actuellement l'antiprotéase de référence par sa puissance antivirale chez les patients en échec avec d'autres associations médicamenteuses (ainsi qu'en traitement de première intention, pour les mêmes raisons). Mais la concurrence pointe à l'horizon.

Il n'est pas exclu que Reyataz® (atazanavir) commence une double carrière, si ces résultats se confirment :

- administré sans «boost» de ritonavir, ce qui conduit à des concentrations plus basses et assure une bonne tolérance, en traitement de première intention
- «boosté» par ritonavir chez les patients prétraités, avec des résultats prometteurs et une tolérance qui paraît rester satisfaisante.

Dans le domaine de l'infection VIH, l'usage médical précède souvent l'enregistrement officiel des indications. Attendons donc le verdict des urnes...